

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1921-1922 N° 129

Du Traitement de la Tuberculose pulmonaire

PAR LES

Sulfates de Terres cériques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 12 Mai 1922

PAR

Henri-Raymond VEAUX

Né à Belvès (Dordogne), le 6 Novembre 1894

Examineurs de la Thèse

{	MM. CRUCHET, professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Juges</i>
	SABRAZÈS, professeur		
	LEURET, agrégé		
	DUPÉRIÉ, agrégé.		

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. TAILLEBOURG FILS
80 bis, Cours de l'Argonne

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1921-1922 No 129

Du Traitement de la Tuberculose pulmonaire

PAR LES

Sulfates de Terres cériques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 12 Mai 1922

PAR

Henri-Raymond VEAUX

Né à Belvès (Dordogne), le 6 Novembre 1894



Examineurs de la Thèse

{	MM. CRUCHET, professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Juges</i>
	SABRAZÈS, professeur		
	LEURET, agrégé		
	DUPÉRIÉ, agrégé.		

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. TAILLEBOURG FILS
80 bis, Cours de l'Argonne

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique interne . . .	ARNOZAN.	Pharmacie	DUPOUY.
	CASSAET.	Zoologie et Parasitologie	MANDOUL.
Clinique externe . . .	CHAVANNAZ.	Médecine expérimentale.	FERRÉ.
	VILLAR.	Clinique ophtalmologiq.	LAGRANGE.
Pathologie et thérapeu-		Clinique chirurgicale, in-	
tiques générales . . .	CRUCHET.	fantile, orthopédie. . .	DENUCÉ.
Clinique d'accouchem ^{nt} .	RIVIÈRE.	Clinique gynécologique.	BEGOUIN.
Anatomie pathologique et		Clinique médicale des	
microscopie clinique .	SABRAZES.	maladies des enfants .	MOUSSOUS.
Anatomie	PICQUE.	Chimie biolog. et médic.	DENIGES.
Anatomie générale et his-		Physique pharmaceutiq.	SIGALAS.
tologie	G. DUBREUIL.	Médecine colon ^{iale} et cliniq.	
Physiologie	PACHON.	des maladies exotiq. .	LE DANTEC.
Hygiène	AUCHE.	Clinique des maladies des	
Médecine légale et	VERGER.	voies urinaires . . .	POUSSON.
déontologie		Clinique des maladies cu-	
Physique biologique et		tanées et syphilitiques.	W. DUBREUILH
clinique d'électricité		Clinique des maladies	
médicale	BERGONIE.	nerveuses et mentales.	ABADIE.
Chimie	CHELLE.	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie	MOURE.
Botanique et matière		Toxicologie et hygiène	
médicale	BEILLE.	appliquée	BARTHE.
Chargé d'un cours d'anatomie		PRINCETEAU.	
Chargé d'un cours de pathologie externe .		GUYOT.	
Chargé d'un cours de pharmacie chimique.		LABAT.	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie et embryologie	N...		
	N...		
Histologie	LACOSTE chargé	Médecine générale . . .	LEURET.
Physiologie	DELAUNAY.		DUPÉRIÉ.
Anatomie pathologique.	MURATET.		CREYX.
Parasitologie et sciences	R. SIGALAS, chargé.	Maladies mentales . . .	MICHELEAU.
naturelles	N...	Médecine légale . . .	PERRENS.
Physique biologique et		Chirurgie générale . . .	LANDE.
médicale	RÉCHOU.		ROCHER.
Chimie biologique et mé-		Obstétrique	DUVERGEY.
dicale	N...		PAPIN.
	PETGES.		PERY.
Médecine générale . . .	CARLES (J.).	Ophtalmologie	FAUGÈRE.
	MAURIAC.	Pharmacie	TEULIÈRES.
			N...

CHARGÉS DE COURS

Cours de clinique dentaire	MM. CAVALIE.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements	PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie	CABANNES.
Cours complémentsaire de Puériculture	ANDERODIAS.
Cours compléménirire de Climatologie et Hydrologie médicale	SELLIER.
Cours complémentaire de démonstrations et préparat. pharm.	LABAT.
Cours complémentaire de chimie	RANGIER.
Cours complémentaire de Vénérologie	PETGES.
Cours complémentaire de Pathologie interne	MAURIAC.
Cours complémentaire d'orthopédie chez l'adulte, pour les	
accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.	ROCHER.
Cours complémentaire annexe de prothèse et rééducation	
professionnelle	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma vive reconnaissance
et de ma profonde affection.

A MA FAMILLE

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES

MORTS POUR LA FRANCE

A MES AMIS

A MES MAITRES
DANS LES HÔPITAUX ET A LA FACULTÉ

AUX MÉDECINS ET CHIRURGIENS
DE L'HOTEL-DIEU D'ANGOULÊME

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. SOULÉ

Chef des Travaux de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

A Mon Président de Thèse

MONSIEUR LE DOCTEUR R. CRUCHET

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales

à la Faculté de Médecine de Bordeaux

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

AVANT-PROPOS

Au retour des armées, c'est dans le service de M. le Professeur agrégé Carles, que nous tentions nos premiers pas dans le chemin épineux de la médecine.

Avec une réelle autorité, un jugement éclairé, il fut pour nous un guide précieux dans la voie que nous nous étions tracée.

Avant de quitter la Faculté, il nous est un devoir à remplir : c'est de rendre hommage à nos maîtres dans les hôpitaux et à la Faculté. Nous les remercions très sincèrement de la bienveillance qu'ils nous ont témoignée. Leur enseignement si clair a frappé notre esprit et leur dévouement professionnel a touché notre cœur.

A l'Hôtel-Dieu d'Angoulême, où nous avons été interne avec notre excellent camarade Surault, nous avons rencontré le plus parfait accueil auprès de nos chefs de service.

Nous leur sommes reconnaissant d'avoir contribué si intelligemment à notre formation médicale.

Nous tenons à assurer M. le Docteur Edouard Soulé, chef des travaux pratiques de physiologie à la Faculté, de notre profonde gratitude.

Souvent, nous avons mis à contribution sa haute valeur professionnelle, et retiré le plus grand bénéfice de ses sages conseils.

Que Monsieur le Professeur Cruchet veuille bien trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

Il nous a inspiré ce modeste travail, facilité notre tâche, et nous fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

INTRODUCTION

S'il est une affection vraiment décevante, dans sa thérapeutique, c'est bien hélas ! la tuberculose.

Au cours de nos études médicales, nous nous sommes particulièrement intéressés aux efforts tentés de toutes parts dans la lutte contre ce mal inexorable.

Il nous est agréable de constater qu'un réel résultat a été atteint, à Bordeaux, en vue de réduire au minimum les ravages accomplis par ce terrible fléau.

A l'hôpital, nous avons toujours écouté religieusement la parole de nos maîtres, lorsqu'ils nous donnaient une règle de conduite dans le traitement de cette maladie ; et souvent nous allions réitérer aux phthisiques des promesses de guérison, parce que, comme le dit si bien Debrovici :

« Les tuberculeux retrouvent de la vitalité dès qu'on s'occupe d'eux ; ils reprennent courage et renaissent à l'espérance. »

Nous ne mentionnerons pas ici les diverses méthodes de traitement qui ont eu successivement leur heure de vogue ; mais nous dirons un mot de la chimiothérapie dans la tuberculose.

Le Professeur Louis Renon résumait en ces termes le but de la méthode :

« Trouver une substance qui, nocive pour le bacille

tuberculeux dans l'organisme, ne lèse pas les éléments de cet organisme.

Ce problème thérapeutique peut comporter deux solutions.

1° Agir sur le bacille en le détruisant dans l'organisme infecté ;

2° Rendre l'organisme réfractaire à l'action du bacille qui pourrait s'y développer »

Pour trouver la substance chimique capable de détruire le bacille tuberculeux dans l'organisme, il semble logique de s'adresser d'abord à celles qui entravent son développement dans les cultures.

L'action des antiseptiques sur les bacilles sont tels que les germes sont tués en un laps de temps variant de 30" à 6 heures.

L'éther, le bichlorure de Hg, le thymol, l'eau saturée de créosote, le naphтол, le chlorure de cobalt, l'acide borique et le cyanure d'or à la dose infime de un pour 2.000.000 suffisent à empêcher toute culture.

Pour déterminer la valeur de la chimiothérapie de la tuberculose expérimentale et de la tuberculose humaine, il est nécessaire, comme le dit Renon, d'établir l'action d'une substance sur l'animal, au moins sur le chien, le lapin, le cobaye ; essayer son action sur la tuberculose expérimentale et spontanée des animaux, puis, si la substance n'a qu'une toxicité réduite, sur la tuberculose de l'homme.

Dans la voie de la chimiothérapie, on a essayé les métaux colloïdaux, les sels d'or et d'argent, les sels de cuivre et le sulfate de cuivre en particulier (Héraïn 1918), le manganèse calcico-potassique, l'ido-benzométhylformine (Dufour, 14 mai 1920).

On constate que toutes ces substances introduites par voie veineuse dans l'organisme, suscitent de ce dernier une

réaction de défense toujours à peu près identique, et les résultats, à première vue, d'un intérêt captivant : diminution de la toux, de l'expectoration, de la dyspnée, relèvement de l'état général, ne sont que passagers et illusoires.

Il ne suffit pas que la substance chimique soit expérimentalement microbicide, il faut nécessairement qu'elle atteigne le germe infectant, en vertu de sa nature même ou en provoquant des réactions humorales dans l'organisme.

Le traitement de la tuberculose par les sels de terres rares est assez récent, et les premières observations recueillies par MM. Grenet et Drouin remontent à 1919.

Tenant compte avec raison de l'action des sels cériques sur la constitution chimique du microbe (diminution de sa teneur en matières grasses), et sur la formule sanguine (augmentation relative des mononucléaires aux dépens des polynucléaires), qui caractérise les formes de résistance de la tuberculose, ils essayèrent de traiter des malades en séries.

Ils semblent avoir eu des résultats favorables dans les bacillooses cutanées et ganglionnaires, mais aussi de sérieux mécomptes dans la tuberculose pulmonaire.

Comme dans l'état actuel de nos connaissances ; aucune médication ne peut revendiquer la spécificité en matière de tuberculose, à l'exemple du mercure dans la syphilis, il nous paraît logique d'expérimenter tous les traitements, afin de se faire une idée assez précise de leur juste valeur.

Dans cette thèse, nous avons borné notre étude à des cas particulièrement choisis de tuberculose pulmonaire chronique, apyrétique, à évolution torpide, malgré que l'on puisse objecter que dans ces cas, la cure diéto-hygiénique aurait donné les mêmes résultats.

Il est en effet impossible de trouver deux malades

absolument identiques à tous égards, de façon que l'un permette de juger rigoureusement les effets d'une thérapeutique utilisée chez l'autre ; aussi, dans des cas discutables, on ne peut apporter que des constatations laissant à chacun le droit de l'interprétation. L'épreuve du temps peut seule trancher la question.

Dans un premier chapitre, nous faisons une historique des terres rares.

Dans un deuxième chapitre, nous notons les expériences relatives à leurs propriétés biologiques et antiseptiques.

Dans un troisième chapitre, nous exposons leurs propriétés physiologiques, les indications de la méthode, sa technique et les résultats.

Enfin, nous donnons les observations qui serviront à la rédaction de nos conclusions.

CHAPITRE I

Histoire des Terres rares.

Les terres rares ont une vieille histoire. En 1751, Cronstادت découvrit, dans une mine de Bastanaés, la cécité, dont le cérium fut extrait.

Dans un savant article paru dans la « Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux », du 27 juin 1920, le Professeur Denigès explique la genèse de cette dénomination.

« Les anciens chimistes appelaient métaux terreux ceux dont les oxydes, insolubles dans l'eau, avaient l'aspect et les propriétés physiques grossières de la terre végétale, surtout de celle qui provient de certains sols crayeux ou argileux, et ils désignaient sous le nom de terre, ces oxydes eux-mêmes.

Parmi ceux-ci, les uns sont extrêmement abondants dans la nature, ce sont les terres communes dont l'alumine est le type.

Il en est d'autres, dont le plus connu est l'oxyde de cérium, qui beaucoup moins répandu que les précédents sont appelés pour cette raison : terres rares. Parmi ou à côté d'elles se trouvent les terres dites nobles, comme la thorine, qui, à haute température ont un pouvoir émissif lumineux extraordinaire. »

En 1804, Klaproth en Allemagne, Berzélius et Hisinger, en Suède, arrivent à extraire l'oxyde de cérium de la cécite.

Déjà en 1794, Gadolin découvre dans un minéral d'Ytterby (Suède), la galodinite, et en 1797 Ekeberg, étudiant cette substance, arrive à la diviser en deux parties.

a) Des terres rares, parmi lesquelles la glucine.

b) Un groupe de minéraux non isolés : l'yttria.

La galodinite n'était autre chose que l'oxyde de cérium.

En 1814, Berzélius et Gahn séparent nettement l'oxyde de cérium de l'yttria.

Mosander, en 1839, après étude chimique approfondie, déclara que l'yttria de Klaproth se dédoublait en :

L'yttria vraie aux sels incolores.

La terbine, dont l'oxyde est jaune.

L'erbine, aux sels verts, dont les noms dérivent, tous, de celui de la localité d'Ytterby.

Il montra ensuite, que l'oxyde de cérium est un mélange de trois corps :

Le cérium vrai (du nom de la planète Cérès, découverte à la même époque).

Le lanthane.

Le didyme.

En 1885, Auer von Welsbach, dédouble le didyme en :
Néodyme, aux sels roses.

Praséodyme, aux sels verts.

Depuis cette époque, on a multiplié à l'excès les noms des terres rares, mais grâce au professeur Urbain, de Bordeaux, on peut à l'heure actuelle, les diviser en quatre groupes :

Le groupe cérique qui comprend :

Le cérium, le lanthane, le praséodyme, le néodyme, le samarium de Delafontaine, extrait de la samarskite. L'euporium de Démerçay dont les sels ressemblent beaucoup à ceux de bismuth, le galodinium.

Le groupe terbique avec le terbium aux sels jaunes, le dysprosium dont le nom indique la difficulté d'obtention, le néo-holmium.

Le *groupe ytterbique* avec l'yttrium, le néo-erbium, le luthétium, le néo-ytterbium.

Enfin, le *thorium*, extrait en 1828 de la thorite d'Emark, qui forme la majeure partie du manchon Auer incandescent, (son nom lui vient de celui du dieu du tonnerre Thor des légendes scandinaves).

Il est intéressant de signaler que depuis 1874, quelques shéelistes, surtout celles de Traversella, les apatites de Jumila, de Capo di Salès, Cerno Mercado, Miask, Sreiner, Snarum, peuvent, par les méthodes habituelles de séparation, être la source du didyme, du cérium et du lanthane.

Cossa a fait des recherches importantes et a extrait ces métaux cériques dans des phosphorites, ostéolithes et coprolithes de plusieurs provenances, du marbre saccharoïde de Carrara.

Les os ont été également l'objet d'examen de Cossa, et sur deux kilos de cendres d'os lavé qui sert à la préparation des coupelles, il a trouvé près de trois centigrammes d'oxalate de cérium, de lanthane et de didyme, ce qui prouve que ces métaux entrent dans la composition des êtres organisés.

CHAPITRE II

Propriétés biologiques et antiseptiques des sels de terres rares.

D'après les travaux de Job en 1902, il est permis de supposer que les sels de terres rares favorisent dans l'organisme les oxydations intracellulaires ; cet auteur prit en effet une solution cérrique incolore, la mélangea avec du glucose.

Après une exposition plus ou moins longue à l'air, la solution devint rouge, indiquant la propriété de l'oxyde de cérium de fixer l'oxygène de l'air et d'oxyder le glucose en passant à l'état de peroxyde de cérium.

Albert Frouin et M^{lle} S. Lebert, démontrent l'action agglutinante de ces sels vis-à-vis de toutes les espèces globulaires, leur action antihémolytique vis-à-vis des sérums préparés, et prouvent également qu'ils n'ont aucune action hémolytique vis-à-vis des sérums normaux.

Albert Frouin et Victor Mercier, sur de nombreuses expériences faites sur le chien, arrivent à la conclusion suivante :

Les sels de terres rares, à la dose de deux grammes par litre environ, rendent le sang complètement et indéfiniment incoagulable in vitro ; une exception doit être faite pour

les sels de thorium qui n'agissent qu'à des doses plus élevées.

Dès 1906, M. Hébert, dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, étudie « la toxicité de quelques sulfates de terres rares et leur action sur diverses fermentations. »

Dans un compte-rendu à la Société de Biologie, en juin 1912, A. Frouin et M^{lle} S. Lebert font remarquer qu'à la dose de un gramme par litre, les sulfates de néodyme et de praséodyme agissent comme antiseptiques vis-à-vis du bacille pyocyane, en empêchant son développement.

Alexis Moussali, dans sa thèse de doctorat en pharmacie de Nancy 1919, étudie l'action des terres rares sur les bacilles pyocyane et dysentérique.

L'auteur envisage l'action antiseptique agglutinante, antitoxique, antivirulente des sels de la lanthane, de thorium, d'ytterbium, d'erbium.

En juin 1912, A. Frouin, étudiant « l'action des sels de terres rares sur le développement et les propriétés biologiques de certaines espèces microbiennes », arrive à des conclusions intéressantes.

« A la dose de 0 gr. 005 % de milieu nutritif et peut-être à des doses inférieures, les sulfates de cérium, lanthane, néodyme, praséodyme, samarium, favorisent le développement du bacille tuberculeux ; à des doses plus élevées, cette action favorisante est beaucoup moins marquée ; à la dose de 0 gr. 10 %, les sulfates de néodyme et de praséodyme ont empêché tout développement du bacille tuberculeux, montrant ainsi une action antiseptique très énergique. »

Ces expériences ont été faites en cultivant le microbe sur un milieu ainsi composé :

Asparagine, comme élément azoté.

Glycérine, comme élément hydrocarboné.

P. S., Mg, Na, K, comme substances minérales.

Il est évident que les sels produisent en présence de phosphates un précipité qui entraîne de la potasse, de la magnésie et de l'acide phosphorique, éléments indispensables au développement du bacille tuberculeux ; mais d'après A. Frouin, le liquide filtré renferme toujours du phosphore, de la potasse et de la magnésie.

Une étude approfondie sur le développement du bacille tuberculeux type humain, sur milieu chimiquement défini, permet de constater que l'addition de sulfates de terres du groupe cérique à la dose de un quarante millième, diminue, dans tous les cas et quel que soit le moment de l'observation, le développement du bacille tuberculeux d'origine humaine.

Bien plus, il n'y a pas accoutumance du bacille vis-à-vis des terres rares, puisqu'une culture développée en présence des sulfates de terres cériques, ajoutée au milieu à la dose de 1/40.000^e, réensemencée au bout de huit jours sur un milieu identique, contenant la même dose de sels, ne se développe pas.

On a constaté également que les bacilles développés en présence des sels cériques, sont modifiés dans leur morphologie, leurs affinités tinctoriales, en même temps que leur teneur en graisse tombe de 35 ou 40 % (chiffre normal) à 22 ou 16 %.

Ces faits permettaient d'attribuer aux terres rares une réelle valeur dans la chimiothérapie de la tuberculose, si on pouvait démontrer :

1° Leur capacité de rendre l'organisme réfractaire à l'action du bacille....

2° Leur inocuité.

CHAPITRE III

Action physiologique des sels de terres rares.

Leur emploi

dans la tuberculose pulmonaire.

Technique et Résultats.

En 1906, A. Hébert avait montré la parfaite inocuité du lanthane (un des sels cériques) vis-à-vis du cobaye et de la grenouille.

Les multiples expériences de A. Frouin, dans le traitement de la tuberculose expérimentale chez le cobaye et le lapin, ainsi que les injections intra-veineuses chez l'homme, démontrent également la parfaite inocuité des sulfates de terres cériques aux doses de 5 à 10 centigrammes quotidiens.

Le même auteur aboutit aux conclusions suivantes en étudiant leur action physiologique :

1° Action directe des sels de terres rares sur le développement et sur la teneur du bacille tuberculeux en matières grasses.

2° Modifications humorales produites par les injections intra-veineuses.

L'ingestion de ces sels ne modifie pas la nutrition des animaux ; on peut faire ingérer 2 à 3 grammes de sulfates de terres rares par jour pendant 20 jours à des chiens de 12 à 15 kilogrammes, sans que ces animaux accusent de perte de poids. L'injection intra-veineuse est bien suppor-

tée, si on injecte 1 à 2 milligrammes par kilogramme et par 24 heures chez le lapin ou 1 à 2 milligrammes chez le chien.

Les animaux augmentent de poids, on observe une hyperleucocytose très nette progressive et durable, le sérum acquiert des propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules de mouton, cheval, chien, porc et on constate une survie très nette chez les animaux tuberculeux en provoquant une sclérose des organes atteints. Parallèlement aux travaux de Frouin, d'autres auteurs, Auguste Lumière et Chevrotier expérimentaient les propriétés antiseptiques des sels cériques sur le bacille tuberculeux.

Grenet et Drouin essayèrent chez l'homme les propriétés des sels de terres rares, et par injection intra-veineuses, déterminèrent une leucocytose mononucléaire intense, une modification de la vitalité, de la morphologie et de la constitution du bacille.

Les cas de tuberculoses et tuberculides de la peau, traitées dans le service du Docteur Grenet à Broca, ont été publiés dans la thèse de M^{lle} S. Guerquin.

Les cas d'adénites, publiés dans la thèse du Docteur E. Bléton, sont résumés dans la communication de MM. Grenet et Drouin à la Société médicale des Hôpitaux, le 7 mai 1920.

Plusieurs cas de tuberculose du larynx, traités par les terres rares, dans le service de M. le Professeur Moure, ont fait l'objet de la thèse de Durand (juillet 1921).

Dans ces cas de tuberculose localisée, parfois, une guérison clinique semble avoir été atteinte.

D'après divers auteurs et nous-mêmes, il est nécessaire d'agir avec beaucoup de prudence et de tâter la susceptibilité des sujets, dans la tuberculose pulmonaire.

De nombreux échecs sont à signaler, notamment par le Professeur Sergent, et des aggravations très nettes ont été

observées, surtout chez des sujets profondément atteints et très cachectiques; c'est ainsi qu'un cavitairé traité par nous, dans le service de M. le Professeur Cruchet, fit au bout de la deuxième injection une élévation brusque de la température, une forte hémoptysie, et mourut le lendemain.

La méthode paraît inefficace et dangereuse dans les tuberculoses aiguës granuleuses, dans les poussées aiguës évolutives des phthisiques chroniques et chez les grands cavitaires.

Toute bacillose à forme fébrile qui tend à se maintenir au-dessus de 38 ° constitue une contre-indication absolue.

Il semble alors que les bacilles acquièrent une virulence plus grande, et on assiste à une recrudescence de tous les symptômes.

Des cas semblables sont signalés par M. le Professeur Leuvel dans son service au sanatorium de Feuillas.

M. le Professeur Sergent a même constaté une élévation thermique chez des malades apyrétiques.

L'indication est limitée à des formes torpides ou apyrétiques et dans ces cas bien choisis, on enregistre parfois une amélioration assez rapide.

Dans une affection aussi tenace, aussi invulnérable à tous les traitements, on se complaît toujours à constater les effets bienfaisants d'une thérapeutique, ne seraient-ils que très limités.

TECHNIQUE

L'injection doit être rigoureusement intra-veineuse.

Dans ce cas, elle est parfaitement indolore, très bien supportée, sans aucune réaction appréciable ni élévation de température.

On a alors une solution aqueuse à 2 % de néodyme, praséodyme, samarium, à des doses variant de 0 gr. 04 à 0 gr. 10 de sulfates métalliques.

L'injection d'une solution, même très peu concentrée, de sulfate de didyme sous la peau, ou même dans le muscle, produit une vive douleur et possède une action nécrosante sur les tissus.

Cependant, on est arrivé, en employant le didyme, en solution lipoïdique, à le rendre maniable et efficace par voie hypodermique.

Les malades soumis à notre étude, ont reçu des injections intra-veineuses ou hypodermiques de pélospanines (sulfates de néodyme, praséodyme, samarium), préparés pour injections par les laboratoires Fournier Frères.

Ces sulfates de terres cériques sont présentés sous forme d'ampoules de trois catégories.

Pélospanine A, dosée à deux centigrammes de sulfate actif par centimètre cube. L'ampoule contient deux centimètres cubes.

Pélospanine B, dosée de la même façon. L'ampoule contient quatre centimètres cubes.

Pélospanine C. Ampoule de deux centimètres cubes, dosée à quatre milligrammes de sulfates de terres rares en solution lipoïdique.

La pélospanine C peut être utilisée en injection intramusculaire ou sous-cutanée, soit aussi comme traitement préparateur aux ampoules A et B.

On fait des injections intra-veineuses ou hypodermiques, suivant la préparation, tous les jours ou tous les deux jours (quinze à vingt injections consécutives, suivies de quelques jours de repos).

La menstruation n'est pas une contre-indication.

Chez les enfants ou les malades très affaiblis, il est prudent de commencer par un demi-centimètre cube intra-veineux ou par un centimètre cube sous-cutanée, pour arriver, dans les deux cas, à deux centimètres cubes.

Chez l'adulte, il est habituellement recommandé de

commencer d'emblée par deux centimètres cubes, pour arriver rapidement à quatre centimètres cubes. Les injections hypodermiques sont de deux centimètres cubes au maximum.

Le Professeur Louis Renon prétend avoir obtenu des résultats appréciables par la voie intra-rectale.

RESULTATS

Les résultats ordinairement constatés par MM. Grenet et Drouin portent d'abord sur la formule sanguine : augmentation des globules blancs (le nombre des mononucléaires augmente considérablement aux dépens des polynucléaires).

Action directe sur le bacille : on note une affinité moins grande du microbe pour le colorant de Ziehl, le bacille apparaît violacé, ses contours sont souvent moins réguliers, il est fragmenté, parfois ramifié, souvent plusieurs éléments se trouvent agglutinés en paquets. L'expectoration se fluidifie, diminue sensiblement, et les crachats sont notablement moins virulents.

(L'inoculation au cobaye ne produit que des lésions limitées).

L'état général se relève et une sensation de mieux-être est accusée par les malades, dont le poids s'accroît assez régulièrement.

Le processus de guérison consisterait dans un assèchement des lésions et une évolution vers la sclérose.

OBSERVATIONS (résumées)

OBSERVATION I

Anne D. . . , âgée de 21 ans, entre à l'hôpital le 6 novembre 1921 parce qu'elle se sent fatiguée et maigrit depuis trois mois environ.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels : pleurésie à 9 ans.

Examen de la malade le 9 novembre 1921.

Malade pâle et très maigre, poids 46 kilos.

Inspection : submatité au sommet droit.

Percussion : submatité au sommet droit.

Auscultation : Respiration rude du sommet droit, quelques frottements ; souffle expiratoire dans la région hilare gauche.

Examen des crachats (Docteur Piéchaud).

Présence de bacilles de Koch fortement colorés.

Examen radioscopique : deux sommets gris, disque ovoïde opaque dans la zone sterno claviculaire, ampliation thoracique normale à gauche, diminuée à droite.

La malade étant apyrétique, on commence une série d'injections intra-veineuses de sulfate de terres rares (Pélospaines A).

Le 2 décembre. — La malade supporte bien les injections.

A droite et en avant, la respiration n'est pas aussi nette qu'à gauche.

En arrière : submatité du sommet droit.

Le 9 décembre. — Pas de température. La malade sent ses forces revenir. L'appétit est bon. Augmentation de poids de 1 kilog. 500 depuis deux semaines.

Pas de changement dans l'auscultation.

Le 15 décembre. — La malade a reçu vingt injections.

Le poids atteint 49 kilog. 350.

Pas de température. — Appétit revenu.

Percussion : submatité du sommet droit.

Auscultation : L'obscurité respiratoire persiste au sommet droit.

Examen des crachats (Docteur Piéchaud) :

Cytologique : mucus filamenteux dense, contenant dans ses réseaux :

De nombreux leucocytes polynuclés, quelques cellules du type pulmonaire.

Des macrophages.

Microbien : Absence de bacilles de Koch (deux préparations épaisses).

Examen radioscopique : les deux sommets sont toujours gris, mais d'une tonalité plus claire.

La zone sterno-claviculaire gauche possède une aire plus transparente aux rayons.

OBSERVATION II.

Escaline W..., 21 ans, entre à l'hôpital le 6 août 1921, parce qu'elle a craché du sang, à la suite d'une forte quinte de toux.

Toux fréquente. Température 38° à 39°. Expectoration muqueuse le matin et le soir.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels : rien à signaler.

Examen : en avant : râles sous-crépitaux dans la région sus-claviculaire des deux côtés.

En arrière : à gauche : diminution du murmure vésiculaire, très peu de râles.

A droite : au tiers supérieur du poumon : exagération des

vibrations, submatité, diminution du murmure vésiculaire et craquements.

Examen des crachats (Docteur Piéchaud) :

Cytologique : leucocytes polynucléaires neutrophiles, cellules pulmonaires.

Microbien : flore d'association pauvre. Présence de bacilles de Koch.

Examen radioscopique :

Poumon droit : vaste opacité du sommet et de la partie supérieure du poumon.

Partie inférieure du poumon : grise, amplitude diaphragmatique très diminuée.

Poumon gauche : opacité supérieure de moindre étendue, champ pulmonaire inférieur plus clair.

Images suspectes dans la zone d'opacité, mais amplitude diaphragmatique meilleure.

La température oscillant entre 37° et 38°, on fait à la malade des injections intra-musculaires de sels de terres rares. (Pélospanines C).

1^{re} série de 15 injections : huit jours de repos.

2^e série de 10 injections.

Le 26 septembre : La température varie toujours entre 37° et 38°. L'expectoration, plus fluide, est moins abondante. Le poids a augmenté de 43 kilogs à 43 kgs 700.

Les signes stéthoscopiques sont les mêmes.

Examen des crachats : bacilles granuleux et peu colorables.

OBSERVATION III

Joël L..., âgé de 30 ans, tousse continuellement depuis le 15 octobre 1921, avec une expectoration jaunâtre et très abondante.

A la suite d'une hémorragie assez inquiétante, le malade entre à l'hôpital le 8 novembre 1921.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels : rien à signaler.

Antécédents collatéraux : femme morte bacillaire.

Examen du malade à l'entrée : facies pâle, amaigrisse-

ment général, sueurs nocturnes abondantes, température vespérale variant entre 37°2 et 37°7.

Palpation : vibrations augmentées dans la région moyenne du poumon droit.

Percussion : sommet droit : sonorité normale. Sommet gauche : matité et percussion douloureuse.

Auscultation : sommet droit : respiration un peu soufflée. Sommet gauche : respiration rude, quelques craquements.

Examen des crachats (D^r P. Piéchaud) :

Cytologique : filaments de mucus en denses échevaux. Leucocytes polynuclés en cytolise. Cellules du type pulmonaire.

Bactériologique : bacilles de Koch en quantité moyenne. Flore microbienne assez abondante et banale.

On commence, le 14 novembre, les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. (Pélospanines A). Une injection tous les deux jours.

Le malade reçoit deux séries de dix injections, séparées par huit jours de repos.

Le 11 décembre : au réveil, petite hémoptysie.

Le 12 décembre : assez forte hémoptysie, qui a nécessité deux piqûres (ergotine et morphine).

Le 18 décembre : le malade dort bien ; les crachats sont moins abondants et plus liquides, la respiration est plus facile.

Le 10 janvier : sommet gauche : respiration diminuée, mais les craquements n'existent plus. Sommet droit : respiration toujours soufflante.

Le malade est calme et ne crache presque plus.

Examen des crachats (D^r P. Piéchaud) :

Cytologique : leucocytes polynucléaires abondants cytolisés, quelques hématies, cellules pulmonaires et macrophagiques, pigments bruns, présence de fibres élastiques.

Bactériologique : flore microbienne peu abondante. Présence de bacilles de Koch assez peu colorables.

OBSERVATION IV

Louis R..., âgé de 48 ans, maréchal-ferrant, entre le 16 septembre 1921 à l'hôpital Bel-Air pour dyspnée, toux fréquente la nuit et le matin, et expectoration très abondante.

Histoire de la maladie : En janvier 1920, à la suite d'un coup de timon reçu dans le dos, à la hauteur du poumon gauche, il ressent aussitôt un léger malaise, qui ne l'empêche pas cependant de continuer son travail.

Le troisième jour de l'accident, il est pris de violents vomissements de sang, et pendant quinze jours, il ne cesse pas d'avoir de légères hémoptysies, des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes.

Dyspnée de sommeil, qui tantôt prend le malade dès qu'il veut s'allonger, tantôt le réveille après un court sommeil.

En juin 1920, nouvelles hémoptysies. Le malade reste chez lui pendant trois mois, au repos absolu, et sur les conseils de son médecin, il entre à Bel-Air.

Antécédents héréditaires : père mort très jeune, mère décédée à 64 ans.

Le malade ignore de quelle maladie sont morts ses parents.

Examen du malade le 9 novembre 1921 : Le malade, amaigri, se plaint de douleurs vives dans la région postérieure du poumon gauche. Il tousse beaucoup la nuit et le matin au réveil.

L'expectoration est très abondante, les crachats, purulents et verdâtres, remplissent le crachoir dans les 24 heures.

Son poids est rapidement tombé de 65 kilogs à 45 kilogs, et la température oscille entre 36°2 à 36°5 le matin, et 37°2 à 37°5 le soir.

Appareil respiratoire : respiration dyspnéique : 26 inspirations à la minute.

a) Palpation : en arrière : région moyenne du poumon gauche très douloureuse, vibrations très diminuées. Rien à signaler en avant.

b) Percussion : submatité du sommet droit.

c) Auscultation : en arrière : sommet gauche, murmure vésiculaire très diminué, râles sous-crépitaux et quelques sibilances à l'inspiration.

Sommet droit : respiration un peu soufflée avec sibilances.

En avant : sommet gauche : râles sous-crépitaux. Sommet droit : respiration soufflante.

Appareil digestif : Le malade mange peu, se nourrit principalement de fruits.

Examen des crachats (D^r P. Piéchaud) :

Flore microbienne très riche ; bacilles de Kock très colorés et nombreux.

Le malade étant apyrétique, on commence les injections intra-veineuses de pélospanines, le 10 novembre.

1^{re} série de vingt injections de pélospanines A, et après huit jours de repos, deuxième série de vingt injections de pélospanines B.

On fait une injection tous les deux jours.

Examen du malade le 16 février. Le malade a reçu les deux séries.

Les signes stéthoscopiques sont sensiblement les mêmes, mais les crachats, très fluides, remplissent à peine le quart du crachoir dans les 24 heures. Le poids a augmenté de 4 kgs 200, la dyspnée a disparu. L'appétit est meilleur et le malade, dont l'état général s'est nettement amélioré, accuse une sensation de bien-être.

Examen des crachats (D^r P. Piéchaud) :

Cytologie : leucocytes polynucléaires nombreux, quelques cellules bronchiques.

Bactériologie : flore très pauvre. Rares bacilles de Koch finement granuleux et peu colorables.

Le 4 avril, le mieux persiste et le malade se décide à quitter l'hôpital.

OBSERVATION V

Louise F..., 22 ans, entre à l'hôpital Bel-Air le 19 juillet 1921, parce qu'elle tousse depuis deux ans et a maigri beaucoup.

Antécédents héréditaires : parents en bonne santé, frères et sœurs morts jeunes.

Antécédents personnels : croup à dix ans. Réglée régulièrement à quatorze ans.

Histoire de la maladie : En janvier 1919, bronchite qui oblige la malade à garder le lit.

Rechute en juillet 1919.

En janvier 1920, rougeole.

Pendant cette maladie, la malade tousse abondamment et les crachats, jaunâtres, sont teintés de sang.

La malade, très maigre et fatiguée, reprend malgré tout son travail, mais bientôt, par suite d'une toux incessante et d'une dyspnée, au moindre effort, elle est obligée de l'abandonner et de rentrer à l'hôpital.

Examen du 21 juillet :

Inspection : malade très maigre.

Palpation : vibrations exagérées au sommet droit.

Auscultation : respiration saccadée, bruyante, quelques râles sous-crépitaux au sommet droit.

Examen des crachats : présence des bacilles de Koch fortement colorés.

La malade, ayant une température oscillant entre 36°8 et 37°2, on commence une série de pélospanines A, le 26 juillet 1921.

Le 23 août 1921, on commence une série de pélospanines B, mais la malade est transférée à Feuillas.

On note une diminution de la toux et de la dyspnée, et une augmentation de poids :

Le 26 juillet : 44 kilogs ; le 2 août : 44 kilogs 650 ; le 15 août : 44 kilogs 900.

Lors de son transat au sanatorium de Feuillas, dans le service du Professeur agrégé Leuret, les signes stéthoscopiques sont sensiblement les mêmes.

CONCLUSIONS

L'étude de ces quelques observations autorise à penser que les injections de sulfate de terres cériques (néodyme, praséodyme, samarium) peuvent rendre de réels services dans le traitement précoce de la tuberculose pulmonaire en agissant avec prudence.

Les indications sont précises et limitées aux tuberculoses chroniques et apyrétiques ; c'est ainsi qu'une température qui se maintient au-dessus de 38° semble être une contre-indication absolue.

Les injections rigoureusement intra-veineuses parfaitement supportées par le malade, permettent un traitement ambulatoire.

Les sels de terres rares paraissent agir efficacement et favorisent :

a) Le relèvement de l'état général, notamment le retour de l'appétit et d'augmentation du poids ;

b) La diminution de l'expectoration, qui devient plus fluide, s'aère et diminue notablement en quantité ;

c) La disparition de la toux et de la dyspnée.

Sous l'influence du traitement, les bacilles semblent disparaître dans certains cas; dans la plupart des observations, ils deviennent moins nombreux et surtout subissent une altération très marquée dans leurs affinités tinctoriales, ils apparaissent courts, granuleux et mal colorables. Ces constatations peuvent avoir un intérêt prophylactique de première importance.

En somme, dans les cas de tuberculose tels que nous les avons précisés, le traitement par les sulfates de terres cériques peut être envisagé favorablement; il sera bon toutefois de ne pas négliger les traitements adjuvants ordinaires : cure de récalcification et cure diéto-hygiénique.

Vu bon à imprimer :

Le Président,

D^r R. CRUCHET.

Vu :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 28 Avril 1922,

Pour le Recteur de l'Académie,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

E. FALLOT.

BIBLIOGRAPHIE

- ADELMANN. — Contribution à l'étude du traitement des tuberculose cutanées atypiques. *Thèse doct. méd.* Paris 1920.
- AMAUDRUT. — Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire chronique traitées par les injections intra-veineuses de sulfates de terres cériques. *Paris médical* 1922.
- BLÉTON. — Traitement des adénites tuberculeuses par les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. *Thèse doct. méd.* Paris 1920.
- COSSA LUX. — La diffusion du cérium, du lanthane et du didyme. C. R. *Académie des Sciences*, t. 87, p. 377, 1878.
- CALMETTE, MASSOL, et BRETON. — Milieu de culture pour le bacille tuberculeux. C. R. *Société biologique*, t. 67, p. 580, 1909.
- DENIGÉS. — Les terres rares. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 27 juin 1920.
- DURAND (R.). — Traitement de la tuberculose du larynx, par les injections intra-veineuses, sous-cutanées et intralaryngées de sulfates de terres cériques. *Thèse doct. en méd.* Bordeaux, 1921.
- DROUIN (R.). — Modifications apportées au rythme de l'imbibition du tissu musculaire et de la peau par adjonction de lipoides à des solutions stanneuses. *Académie des Sciences*, 14 mars 1922.
- ESNAULT et BROU. — Résultat du traitement de quelques cas de tuberculose pulmonaire chronique par les sulfates de terres rares. (*Société de Médecine des Hôpitaux*, 7 mai 1920).
- FENESTRE et GÉRARD (P.). — De l'action thérapeutique du

- sulfate de thorium, dans les affections intestinales. *Paris médical*, p. 938, 1917.
- FOUARD. — Sur une réaction du type oxydasique présentée par les composés hallogènes de terres rares. C. R. *Académie des Sciences*, t. 142, p. 1163, 1916.
- FROUIN (A.). — Action des sels de vanadium et de terres rares sur le bacille tuberculeux. C. R. *Société de biologie*, t. 72, p. 1034, 1912.
- Actions des sels de terres rares sur le développement du bacille tuberculeux et dans l'*Aspergillus Niger*. *Société de biologie*, t. 73, p. 640, 1912.
- Actions des sulfates de terres cériques dans le traitement de la tuberculose expérimentale, chez le cobaye et le lapin. *Académie de médecine*, 15 juin, 1920.
- Action des sulfates de lanthane sur le développement du bacille subtilis. C. R. *Société de biologie*, t. 174, p. 196, 1913.
- Traitement des ulcères variqueux, des métrites chroniques, des chancres mous, par les sels de terres cériques. *Bulletin de l'Académie de médecine*, t. 83, p. 137, 1920.
- FROUIN (A.) et MERCIER (V.). — Action anticoagulante des sels de terres rares sur le sang « invitro ». C. R. *Société de biologie*, t. 74, p. 317, 1913.
- Action des terres rares sur la coagulation du lait par la présure. C. R. *Société de biologie*, t. 74, p. 990, 1913.
- FROUIN (A.) et ROUDSKY (D.). — Action bactéricide et antitoxique des sels de lanthane et de thorium. — Action thérapeutique dans la chlorose expérimentale. C. R. *Académie des Sciences*, t. 149, p. 973, 1909.
- FROUIN (A.) et MOUSSALI (A.). — Action des terres rares sur les bacilles dysentériques. C. R. *Société de biologie*, t. 82, p. 973, 1909.
- FROUIN (A.) et M^{lle} S. LEDERT. — Production d'hémolysine chez le lapin par injections de sulfates de terres du groupe cérique. S. R. *Société de biologie*, t. 83, p. 116, 1920.

- GIRARD (P.) et AUDUBERT (R.). — Les charges électriques des microbes et leur tension superficielle. *C. R. Académie des Sciences*, t. 167, p. 351, 1918.
- GRENET (H.) et DROUIN (H.). — Action de quelques terres rares sur la réaction de Bordet-Wassermanne. *C. R. Société de biologie*, t. 83, p. 143, 1920.
- Traitement des infections tuberculeuses chroniques par les sulfates de terres cériques. *Bulletin de l'Académie de médecine*, t. 83, p. 226, 9 mars 1920.
- Technique, indications et résultats du traitement des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres cériques. *Presse médicale*, 1921.
- GRENET (H.) et DROUIN (H.). — Les sels cériques dans le traitement des tuberculoses chroniques. *Paris médical*, 26 mars 1921.
- Rapport présenté par le professeur Achard. *Académie de médecine*, 9 mars 1920.
- Etat actuel de la thérapeutique antituberculeuse par les sels de terres cériques. Discussion par L. Renon. *Société de médecine et des Hôpitaux*, 26 novembre 1920.
- GRENET (H.) et BLOCH (S.). — Tuberculoses locales traitées par les injections de sulfates de terres cériques. *Société de médecine et des Hôpitaux*, 19 novembre 1920.
- GRENET (H.), BLOCH (S.) et DROUIN (H.). — *Société de médecine et des Hôpitaux*, 19 mars 1920.
- GRENET, DROUIN et LEVENT. — Résultats des divers traitements des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres rares. *Monde médical*, 1^{er} Novembre 1921.
- GUERQUIN (M^{lle} Suzanne). — Traitement de la tuberculose de la peau par les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. *Thèse doct. en méd.*, Paris, 1920.
- HUDELO. — Communication. *Société de médecine et des Hôpitaux*, 20 novembre 1920.
- JOB. — Sur un nouveau mécanisme d'oxydation provoquée. *C. R. Académie des Sciences*, t. 134, p. 1252.

- LAVOINE (T.). — Expectoration des tuberculeux pulmonaires traités par les injections intra-veineuses de sels cériques. *Thèse doct. en méd.*, Paris, 1920.
- MASSON et WILSON. — Procédé S. chimie, t. xxi, p. 296, 1905.
- MARCASSUS. — Essai sur le traitement de quelques cas de tuberculose pulmonaire chronique par les sulfates de terres rares. *Thèse doct. en méd.*, Paris 1920.
- MIRAUDE. — Les sels de terres rares dans le traitement de la tuberculose. (*Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 10 octobre 1920.
- MINES. — The action of babyllium, lanthanum, yttrium and cérium on frog heart. *Journ. of physiolog.* t. 40, p. 829, 1920.
- MOUSSALI (H.). — Action de quelques terres rares sur le bacille pyocyannique et les bacilles de la dysenterie. *Thèse doct en pharmacie*, Nancy, 1917.
- PISSARY. — Discussion de la *Société de médecine et des Hôpitaux*, 7 mai 1920.
- PORTMANN (C.) et DURAND (R.). — Le traitement de la tuberculose laryngée par les sulfates de terres cériques. Communication, *Société de médecine de Bordeaux*, 2 décembre 1921.
- RENON (L.). — Problème de la chimiothérapie de la tuberculose. *Société de thérapeutique*, Juillet 1915.
- Comment résoudre le problème de la chimiothérapie de la tuberculose. *Monde médical*, juillet 1919.
- *Société de médecine et des Hôpitaux*, 26 novembre 1919.
- SAUVÉ (L.) et FLANDRIN. — Les sulfates de terres rares dans le traitement de la tuberculose chirurgicale. *Gazette des Hôpitaux*, N° 61, 4 août 1921.
- SIMONINI. — Centralblatt für bakt, 1914, t. 2. XXIV, p. 343, t. LXXX, p. 399.
- SKLODOVSKA, CURIE. — Rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium. C. R. *Académie des Sciences*, p. 1026, 1898.

